Aus der dermatologischen Abteilung der Städt. Krankenhäuser
Potsdam — Leitender Arzt: Dr. Ueberschär

Ein an Hauterscheinungen diagnostizierter Fall von Promyelozytenleukämie mit sarkomatösem Einschlag

*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin
von

Richard Herz
aus Aachen

Tag der Promotion: 22. XI. 26.

BERLIN 1926
Druck: Aachener Verlags- und Druckerei-Gesellschaft, Aachen

47

Aus der dermatologischen Abteilung der Städt. Krankenhäuser
Potsdam — Leitender Arzt: Dr. Ueberschär

Ein an Hauterscheinungen diagnostizierter Fall von Promyelozytenleukämie mit sarkomatösem Einschlag

*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin
von

Richard Herz
aus Aachen

Tag der Promotion: 22. XI. 26.

BERLIN 1926
Druck: Aachener Verlags- und Druckerei-Gesellschaft, Aachen

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät Berlin

Dekan: Prof. Arndt

Referent: Prof. V. Schilling

Korreferent: Prof. His

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen
lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Die Erkrankungen des lymphatisch-hämatopoetischen Organsystems, die Leukämien, Aleukämien, Pseudoleukämien und die große Reihe der damit verwandten Krankheitsbilder zeigen in dem ständigen Schwanken der Nomenklatur die Schwierigkeit ihrer Systematisierung und Abgrenzung voneinander. Seit den grundlegenden Erkenntnissen, die uns Virchow mit der Aufstellung der Leukämie als selbständigen Krankheitsbildes und Ehrlich mit der auf Grund der von ihm ins Leben gerufenen hämatologischen Betrachtungsweise gefundenen Zweiteilung der Leukämien in lymphatische und myeloische gegeben haben, hat die Erforschung der hämatopoetischen Systemerkrankungen an Hand der ins Ungemessene wachsenden Kasuistik erhebliche Fortschritte gemacht.

Während die chronischen Formen der lymphatischen und myeloischen Leukämie sich bald als fest umrissene und ziemlich genau abgrenzbare Krankheitsbilder charakterisieren ließen, wurden unter dem Sammelbegriff der Pseudoleukämien nicht nur die heute als Aleukämien bezeichneten Abarten der Leukämie zusammengefaßt, die nach den neueren Anschauungen nur graduell von den Leukämien verschieden sind, sondern auch eine Reihe von chronisch-entzündlich-granulomatösen Veränderungen der Lymphdrüsen, wie die Lymphogranulomatose (Hodgkin), sowie eine Anzahl von geschwulstähnlichen Neubildungen des lymphatisch-hämatopoetischen Systems, teils ohne, teils mit Blutveränderungen.

Zu den ersteren gehört die Lymphosarkomatose Paltaufs, schrankenlose sarkomatöse Wucherungen einzelner Lymphdrüsengruppen ohne Beeinflussung des Blutbildes. Unter den letzteren konnte Sternberg das in seiner Bedeutung und Berechtigung viel umstrittene Krankheitsbild der Leukosarkomatose abgrenzen, das durch atypische geschwulst-

ähnliche Wucherungen des lymphatischen Apparates mit Neigung zu lokal aggressivem Wachstum und Ausschwemmung atypischer großer Zellen ins Blut charakterisiert ist. Analog dazu, wenn auch erst später, ist die entsprechende Affektion des myeloischen Systems beobachtet und beschrieben worden, die als Myelosarkomatose zu bezeichnen ist (Sternberg). Hier sei noch das seltene Krankheitsbild der Chlorome erwähnt, jener meist multiplen, grün gefärbten Geschwulstbildungen, die nach neueren Anschauungen sämtlich vom Blut bereitenden Paremchym und zwar meist vom myeloischen abzuleiten sind und mit charakteristischen Blutveränderungen einhergehen, die uns zu der Annahme berechtigen, daß es sich hier um Abarten der vorher erwähnten Leuko- bezw. Myelosarkomatosen handelt.

Eine besondere Stellung unter den Leukämien nehmen die akuten Leukämien ein, sowohl durch ihren Verlauf als auch durch die Schwierigkeiten ihrer Differentialdiagnose untereinander. Man hat früher nur solche vom lymphatischen Typus beschrieben. Diese engere Diagnose stellte man aus dem Blutbild, das meist eine Vermehrung großer ungranulierter „lymphozytoider" Zellen aufwies. Diese Zellen glaubte man der lymphatischen Reihe zuzählen und als deren Jugendform bezeichnen zu müssen. Hier hat neben genaueren zytologischen und pathologisch-anatomischen Studien die Einführung der Oxydasereaktion durch Schultze klärend gewirkt, dem es gelang, durch den positiven oder negativen Ausfall der intrazellulären Indophenolblausynthese die unreifen Zellformen der myeloischen Reihe von denen der lymphatischen abzugrenzen. So stellte sich heraus, daß der überwiegende Teil der akuten Leukämien mit „lymphoidozytärem" Blutbild myelogenen Ursprungs ist, was wiederum den Ehrlichschen Dualismus der Leukozyten und damit den der Leukämien bestätigte. Je nach der „Jugendlichkeit" oder Reife der hierbei im Vordergrund stehenden myeloischen Zellen kann man dann eine weitere feinere Unterscheidung in Promyelozyten-, Myeloblasten- und Mikromyeloblasten-Leukämie machen, wobei die letztere, als die

„unreifste“ Form, der hypothetischen Stammzellenleukämie der Unitarier am nächsten kommt.

In jüngerer Zeit (1913) wurde, zugleich mit dem Bestreben, den Ehrlichschen Dualismus durch Abgrenzung der Monocyten, als besonderer Zellart histiozytärer Genese, zum Trialismus (Schilling, Türk) zu erweitern, von Reschad und Schilling zum ersten Male eine „echte“ Monozytenleukämie beschrieben.

An der reichen klinischen Symptomatologie der Leukämien haben die zahlreich beschriebenen Hautveränderungen einen nicht unwesentlichen Anteil. Zumeist sind es jedoch uncharakteristische Affektionen, Hämorrhagien, Blasenbildungen, Prurigo, Pruritus, Sekundärinfektionen, Urtikaria und exfoliierende Erythrodermien, „die mit dem Grundprozeß in mehr oder weniger lockerem, pathogenetisch nicht immer einwandfreiem Zusammenhang stehen“ (Arndt). Im Gegensatz zu diesen, nach Andry als „Leukämide“ zu bezeichnenden Hautveränderungen stehen solche, die sich histologisch als Einlagerung lymphatischer bezw. myeloischer Zellen in die Haut kennzeichnen, klinisch als Tumoren oder Knotenbildungen in der Haut imponieren. Diese echten „Lymphadenosen“ bezw. „Myelosen“ der Haut sind viel seltener als die vorher erwähnten Leukämide. Und auch hier wieder sind neben einer relativ reichlichen Kasuistik der kutanen Lymphadenosen, echte Myelosen der Haut nur äußerst spärlich zur Beobachtung gekommen. Arndt erwähnt in seiner großen Arbeit über lymphatische Leukämie der Haut (1911) nur 2 Fälle, nämlich die von Hindenburg und Bruusgaard, Ketron und Gay in der Einführung des von ihnen beschriebenen Falles aus dem Jahre 1917 nur 3 sichere Fälle von myeloischer Leukämie der Haut, darunter die oben genannten, und Mariani führt in seiner ausführlichen Arbeit über kutane Leukämide überhaupt keine hierher gehörigen Fälle an außer dem leider in der Literatur nicht auffindbaren von Bloch.

Erst in neuerer Zeit sind von Zurhelle die bei myeloischer Leukämie beobachteten Hautveränderungen spezi-

fischer Art, also die eigentlichen Hautmyelosen zusammengestellt worden.

Er fand in der gesamten Literatur 8 hierher gehörige sichere Fälle von akuter und chronischer myeloischer Leukämie, ferner noch mehrere Fälle von atypischen Leukämien und Leukosarkomatosen der Haut, die mit größter Wahrscheinlichkeit zu den Myelosen gerechnet werden müssen.

Er führt dann mit Recht ebenfalls die, es sind im ganzen 8, Fälle von Chloroleukämien der Haut auf in der Annahme, daß es sich hier ebenfalls um myeloische Veränderungen gehandelt hat.

Es mögen nun zunächst in kurzem Auszuge die von Zurhelle zusammengestellten Fälle, denen er noch einen selbstbeobachteten hinzugefügt hat, folgen:

1. Herz: Linsengroße, oberflächliche Geschwüre der Labia majora bei akuter Myeloblasten-Leukämie.

2. Herz: 14 Tage nach Beginn einer akuten myeloischen Leukämie Erythema exsud. multif. hämorrh. im Gesicht und an den Händen.

Beide Fälle ohne histologische Untersuchungen.

3. Burchardt: 37jähriger Mann. Akute myeloische Leukämie. Universelles, chron. seborrh. Ekzem. Histologisch: Perivasculäre Infiltration mit polynukl. Leukozyten und Myelozyten.

4. Bruusgaard: 38jähriger Arbeiter. Seit Monaten schlapp. Blasses Aussehen. Milztumor. Rote Bl. 5140000, Leukozyten 410000 (davon 60% Myelozyten). Zerstreut in der Haut des Stammes und der oberen Extremitäten linsen- bis über erbsengroße bläuliche, über das Niveau der Haut ein wenig hervorragende Infiltrate z. T. zu flächenhaften Infiltraten zusammengeflossen. Histologisch: um Haarbalgfollikel und Schweißdrüsen Infiltrate von verschiedenen Zellen, die mit denen des Blutes übereinstimmen (hauptsächlich neutroph. Myelozyten).

5. Bruusgaard: 30jähriger Arbeiter. An Stamm und Extremitäten zahlreiche dichtstehende bis hanfkorngroße Blutungen, einzelne deutlich infiltriert. Am Oberschenkel

kutan-subkutane, bläuliche, walnußgroße Infiltration. Rote Bl. 3156000, Leukozyten 70000 (davon 85% Myelozyten, 6,2% Myeloblasten) Histologisch: Zellinfiltrat aus Myeloblasten und Myelozyten in der Subkutis in deutlich perivaskulärer Anordnung. Diagnose auf Grund der Hautaffektion.

6. Hindenburg: 40jähr. Frau. „Leukämia myelolienalis." An beiden Oberschenkeln kleinapfelgroße Tumoren. Kein histologischer Befund. Unklarer Fall.

7. Lubliner: (1916) 17jähr. Mädchen. Nach recidivierenden Mandelabszessen tumorartige Drüsenpakete am Hals und in der Axilla. Auf Brust und Bauch zahlreiche derbe tumorartige Knötchen von Kirschkern- bis Pflaumengröße, bräunlich-rot, mit lividem Hof. Am Oberschenkel deutlich blau gefärbte Knoten. Sie blaßten im Verlauf der Beobachtung ab. Mäßige Milz- und Leberschwellung. Exitus 4 Wochen nach der Aufnahme. Kurz vorher Blutbefund: 116000 Leukozyten (davon 76% Myeloblasten, 8% Myelozyten). Histologisch zeigte eine Hautmetastase periadventitielle Myelozyten- und Myeloblasten-Infiltrate. Nach dem Blutbefund wurde eine atypische chron. myeloische Leukämie mit sarkoidem Einschlag angenommen, mit Uebergang zur Mikromyeloblastenleukämie.

8. Rolleston-Fox: (1909) 58jährige Frau. Knotenbildung an der Bauch- und Brusthaut. Die Knoten waren schiefergrau bis pflaumenfarbig, schmerzlos und ohne Juckreiz, bis zur Größe einer halben Pflaume. Milz und Lymphdrüsen vergrößert. Allgemeine Schwäche. Blutbefund bei der Aufnahme: Rote Bl. 2035000. Leukozyten: 730000, Hb. 40%, Polynucl. L. 50%, Ly.: 35%, Eos. 2%, Myelozyten 10%, eos. Myel. 3%. Vorübergehende Besserung bei teilweiser Rückbildung der Knoten. Nach $^1/_2$ Jahr Exitus. Kurz vorher waren an Unterarmen und Unterschenkel wiederum reichlich Knoten aufgetreten, die eine ausgesprochen grünliche Färbung hatten. Histologisch: dichtes Zellinfiltrat, hauptsächlich aus Ly. und Polynucl. bestehend, perivaskulär angeordnet.

9. Wjniwarter: (1898) 19jähr. Mann mit myelogener Leukämie. Mehrere Wochen vor dem Tode zahllose flache

schmerzhafte Geschwülste an Brust und Bauch, kein histologischer Befund.

Buschke-Hirschfeld: 22jähr. Mädchen. Am ganzen Körper kirschkern- bis pflaumengroße Hauttumoren, die im Anschluß an eine Tuberkulinkur aufgetreten waren. Rosarot bis bläulich oder bräunlichrot gefärbt, nicht schmerzend, nicht juckend. Erst kurz vor dem Tode zahlreiche große einkernige Zellen, wahrscheinlich myelogener Herkunft, die mit den durch Punktion der Hauttumoren gewonnenen Zellen identisch waren, Sarkomähnliche Durchsetzung sämtlicher Organe mit Tumorzellen.

Schultze-Schnitter: 13jähriger Knabe. Akute Myeloblasten-Leukämie. Markstückgroße, über das Hautniveau erhabene Tumoren mit hämorrhag. Blasen an der Oberfläche. Leukozyten: 560 400, vorwiegend einkernige, große, oxydasepositive Zellen mit schmalem Plasmasaum. Die Tumoren bestanden aus massenhafter Einlagerung ähnlicher Zellen in Kutis und Subkutis.

Rodler-Zipkin: 41jährige Frau. Generalisierte infiltrative und exfoliierende Erythrodermie, bei akuter Myeloblastenleukämie. Mikroskopisch: Infiltration mit großen Zellen.

Hautveränderungen bei Chloroleukämie.

Pope-Reynolds: 14jähriger Knabe. Drei feste Knoten unter der Haut des Oberschenkels (L. = 197 500)

Fabian: 31jähriger Mann. Linsengroßes, gelbgrünes Knötchen der Kopfhaut (L. = 22 300).

Rosenblatt: 8jähriger Knabe. Exophthalmus, Drüsenschwellungen. (L. = 58 000.) In der Haut des Rumpfes und der unteren Extremitäten zahlreiche blasse Knötchen.

Fabian: 45jährige Frau. Sehr viele derbe Hautknötchen an Rumpf und Gliedern. Histologisch diffuse Anhäufungen großer einkerniger ungranulierter Rundzellen. Zellen manchmal in rundlichen Häufchen gelagert, besonders um die Schweißdrüsen. Reichlich eos. Myelozyten (5 Tage vor dem Tode L. = 220 000).

Stevens: Zahlreiche dunkelgraue, auf dem Durch-

schnitt grünliche Hautknoten bei 19 jähr. Mann (L. 491 000). Histologisch: im Knochenmark nur „mononucl." Zellen. In den Hautknoten dichte Infiltrate der gleichen Zellen.

Bramwell: 25jähriger Mann. Flache, schmerzlose Knoten an Rumpf, Armen, Gesicht und Kopf. An vielen Stellen konfluierend. Farbe erst schiefergrau, dann gelblich bis ausgesprochen grün (L. - 8000). Histologisch: Ansammlung kleiner einkerniger runder Zellen.

Hitschmann: 26jähriger Schlosser. Zahlreiche linsengroße, resedagrüne Knoten auf der Brust und im Gesicht.

Jakobäus: 35 jähriger Mann. Erbsen- bis bohnengroße Hautgeschwülste über dem ganzen Rumpf, den proximalen Teilen der Extremitäten und dem behaarten Kopf von grauer bis grünlicher Farbe, hart, unempfindlich. (L. = 160 000, davon 35% Mbl., 50% Myeloz.) Sektionsbefund: Chloromyelosarkomatosis mit Knotenbildung in der Haut und den inneren Organen. Histologisch: Kleinere Zellinfiltrate in den Gewebsinterstitien. Prädilektionsstellen um die Hautdrüsen und Follikel herum. Meist Mbl., weniger granulierte Zellen.

Mieremet: 15jähriger Knabe. Zwei blauschwarze Knoten in der Bauchhaut. Bei der Sektion fanden sich grüngefärbte Tumoren in der Herzwand und neben der Trachea.

Zurhelle: 20jähriger Seminarist. Zahlreiche vielfach konfluierende kutane Knötchen fast nur an den unteren Extremitäten, beim Zusammendrücken schmerzhaft. Farbe schwarzblau, z. T. etwas heller. Auf Bestrahlung teilweise Rückgang. Starke Blutungen aus Nase und Zahnfleisch. Kreuzschmerzen. Leber- und Milzschwellung. 4 Tage ante ex. Blutstatus: Rote Bl. 2 570 000. L. - 13 000, davon neutroph. L 19%. „Große Ly." 22%, kleine Ly. 38%, Myelozyten 4%, Lymphoblasten 8%, Uebgf. 9%, Normoblasten 4%. Sektionsbefund: Gelbgrün gefärbte Tumoren der Herzwand, der Milz, der Nieren. Myelotische Veränderungen in Leber, Lymphdrüsen, Knochenmark. Histologisch (Hauttumoren): Infiltrate um Schweißdrüsen, Haarfollikel und Fettläppchen lokalisiert, bestehen aus runden Zellen mit großem, blassem, rundem Kern. Zum Teil positive Oxydasereaktion.

Mir selbst gelang es, aus der neueren und neuesten Literatur noch 10 Fälle zusammenzustellen.

Ketron-Gay: 63 jährige Frau bemerkt Dezember 1916 entlang den Rippenbögen einen Hautausschlag von bläulichroten Knoten, die stark juckten und sich schnell über Kopf und Nacken ausbreiteten. Schmerzen in Kreuz und Oberbauchgegend. Milz- und Leberschwellung. Blutbefund zeigte nur sekundäre Anaemie. Nach 2 Monaten am ganzen Körper mahagonifarbene Knoten, die allmählich unter Hinterlassung pigmentierter Flächen verschwanden. Februar 1917 ausgedehnte Hämorrhagien am linken Bein, wiederholte Blutuntersuchung o. B. März 17 plötzlich wieder Knoten in der Haut des Rumpfes, allgemeine Schwäche, Temperaturerhöhungen, Milz- und Leberschwellung. Jetzt zum ersten Male myeloisch-leukämischer Blutbefund: Rote Bl. 3 800 000, L. 10 000, Hb. 49%, Neutroph. 30%, Eos. 0%, Bas. 1%, Uebgf. 18,5%, Myeloz. 11,5%, Mbl. 7,5%, pathol. Ly. 15%, unklassifizierte 10,5%, 2 Normoblasten, 6 Megaloblasten auf 200 Zellen, Oxydasereaktion in 70% der weißen Blutzellen positiv. In den letzten Tagen Purpura und Nasenbluten. Leukozytose von 64 000. Obduktion bestätigte die Diagnose: Chron.-myeloische Leukämie. Histologie der Hauttumoren: Infiltration der Kutis und des subkutanen Gewebes mit Myelozyten, Lymphozyten und großen Phagozyten, sowie merkwürdig degenerierten eos. Zellen. Ein intra vitam exzidierter Knoten der ersten Eruption dagegen zeigte hauptsächlich große runde oder ovale Zellen ähnlich Endothelzellen. Lymphozyten und einige Eosinophile waren auch vorhanden, dagegen keine Phagozyten. Die Oxydasereaktion war positiv im Sektionsmaterial, dagegen negativ in dem intra vitam entnommen.

Saphier-Seyderhelm: 47 jährige Frau erkrankt zwei Monate nach einer Phlegmone des Unterschenkels mit Schmerzen und Schwellungen in der linken Oberbauchgegend. Starke Mattigkeit. Befund: 4. IV. 18: Anaemie, schlechter E. Z. In der rechten Axilla erbsengroße Drüsen, großer Milztumor, Lebervergrößerung. Blutbild: Hb. 56%, Rote Bl. 3 320 000, L. 281 000, Myeloz. neutr. 30%, eos. 4%, bas. 2%,

Myeloblasten 17%, Neutrophile 35%, Eos. 5%, Ly. 7%. Auf Röntgen vorübergehende Besserung. Nach einem Jahr Wiederaufnahme. Befund wie oben. Nach 2 Röntgenbestrahlungen Hauterscheinungen, linsen- bis erbsengroße, gerötete kutan-subkutane Knoten im Gesicht, mäßig derb, nicht empfindlich, die sich bald mit bräunlichen Krusten bedeckten. 10 Tage später Exitus letalis. Obduktionsbefund: Myeloischleukämische Wucherungen in Milz, Leber und Niere. Pyoide Umwandlung des Knochenmarks, Bronchopneumonie. Histologischer Hautbefund: In den tiefen Schichten der Kutis und Subkutis unscharf begrenzte Infiltrate, Bindegewebe und elastische Fasern geschwunden, Infiltrate bestehen hauptsächlich aus myeloischen Elementen. Eos. und Neutr. Myelozyten, große Lymphozyten (wahrscheinlich Myeloblasten), vereinzelte Endothelzellen und Erythrozyten, im Gewebe ziemlich zahlreich verstreut, histiogene Mastzellen.

Tenenboom: 60 jähriger Mann. Erkrankung begann vor einem Jahr mit stechenden Schmerzen im unteren Teil des Sternum. Seit 6 Wochen Auftreten von bläulichen Flekken am Körper, später auch Kurzatmigkeit und Schmerzen im linken Hypochondrium. Befund: Emphysem, Arteriosklerose, Leber- und Milzschwellung, Rote Bl. 4 824 000, L. 13 600, Neutr. 49,5%, Lymphoz. 28,5%, Monoz. 14%, Myeloz. 4%, Myeloblasten 4%. Haut gesprenkelt mit zahlreichen Petechien und größeren Hämorrhagien. Auch Mund und Rachenschleimhaut von Hämorrhagien dicht besetzt. Daneben fanden sich auf der Haut des Rumpfes und der Extremitäten bläulich-braune Papeln und Knoten von fester Konsistenz in Stecknadelkopf- bis Bohnengröße, vereinzelt auch größer, ohne Juckreiz oder Schmerzempfindung. Die Drüsen in der Leistenbeuge auf Taubeneigröße geschwollen, sonst nur wenig vergrößert. Biopsie: Lymphozyten (?) — Infiltrate der Haut. — Auf Röntgen- und AS-Therapie bedeutende Verkleinerung der Milz und scheinbar Rückgang der Hauterscheinungen. Trotzdem Verschlimmerung des Allgemeinzustandes, Exitus einige Monate später. Diagnose: Chron. Form subleukämischer myeloischer Leukämie.

Almkvist und Arzt: 39 jähriger Mann. Bei Krankenhausaufnahme, Juni 23, mäßige allgemeine Drüsenschwellungen, starke Milzvergrößerung. In den vorhergehenden Jahren mehrmals Blasenausschlag auf Lippe und Zunge; jetzt Hautknoten von Erbsen- bis Bohnengröße auf Brust, Bauch, Armen und Oberschenkel, teils livide, teils nicht verfärbt. Ulzerierter größerer Knoten an der Unterlippe; Blutbefund: L. 53000, Neutr. 5%, Eos. 8%, Ly. 8%, Monoz. 1%, Türksche Reizf. 2%, Mbl. 6%, Myeloz. 14%, unreife Myeloz. 56%. Oxydasereaktion in den Blutausstrichen pos. Histologische Untersuchung eines intra vitam excidierten Hautknotens ergab zwischen Kutis und Subkutis Lymphozyteninfiltration. In den tieferen Partien jedoch polymorphe Zellinfiltration, Zellen mit rundem oder vakuolisiertem Kern, breitem granuliertem Plasma herrschten vor. Im übrigen ergab die Autopsie typische myeloisch-leukämische Veränderungen der Organe und bemerkenswerterweise auch myeloische Schleimhautinfiltrate.

Nägeli: Zahlreiche, bis apfelgroße blau-violette Tumoren, die auf Röntgen und Salvarsan fast völlig zurückgingen. Blutbild anfangs völlig normal. Diagnose zuerst Sarcomatosis cutis, Hochgradige Anaemie. Exitus. Histologisch: Haut von Strängen von Rundzellen durchsetzt bis in die Subkutis. Blutbild: Weiße 8—10000, Eos. 1/3%, Bas. 1/3%, Neutr. 11 1/3%, Metamyelozyten 1 1/3%, patholog. Mbl. 86 2/3%, keine normalen reifen Ly. Diagnose: Aleukämische subakute kleinzellige Myeloblastenleukämie der Haut.

Kreibich: Fast universelles Exanthem aus bläulichroten, nicht entzündlichen, derben, erbsengroßen Knötchen. Allgemeine Blässe. Zahnfleisch- und Netzhautblutungen. Urin: Albumen +. Rote Bl. 2000000, weiße 23290, „Monoz." 17240 (= 74%). Da die Oxydasereaktion in den Infiltratzellen der Hautschnitte und in den Blut-„monozyten" mit Uebergängen teils positiv, teils negativ ausfielen, wird „akute Myelose von monozytoidem Typ" angenommen.

Ein Fall der Hautklinik der Charité, der in der Sitzung der Berliner Derm. Ges. vom 9. XII. 1925 von Arndt unter

der Diagnose „Akute Leukämie?“ vorgestellt wurde und dessen genauere Daten mir liebenswürdigerweise von Herrn Dr. Ueberschär überlassen wurden. 32jähr. Zementarbeiter. Krankheitsbeginn vor 3 Wochen mit Halsdrüsenschwellungen, gleichzeitig bläulich-rote Flecke an der Brust. Befund: Roseolaartiger großfleckiger Ausschlag, bläulich-rot, urtikariell an Brust und Abdomen, stellenweise plattenartige Infiltration mit punktförmigen Hämorrhagien. Mächtige walnußgroße Lymphdrüsentumoren am Hals, Achselhöhle, Inguinalgegend, Milz- und Leberschwellung. Beide Tonsilben geschwollen, rechte am oberen Pol ulzeriert. Blutstatus: L. 12300, jgdl. 4%, stabk. 4%, segmentk. 6%, Ly. 18%, dazu 67% große, einkernige, wie Lymphoblasten aussehende, Oxydase negative Zellen, die später von Prof. Schilling als Myeloblasten identifiziert wurden. Sekundäre Anaemie. Sektionsbefund: Leukämische Infiltrate in Knochenmark, Niere, Hoden, Leber, Milz.

Herxheimer: 64jähr. Mann erkrankt mit eiternder Geschwulst im Nacken. 5 Monate später bei Krankenhausaufnahme flach hervorragende bräunlich-rote, bis pfenniggroße Hautherde. Nur Gesicht, Hände und Füße frei. Zahlreiche Hautblutungen. Leber- und Milzschwellung. Blutbefund: L. 11—13000, Neutr. 60—70%, Eos. 2—3%, Ly. 4—15%, Myelozyten, Mbl. und Promyelozyten 14—27%. Einige Normoblasten. Diagnose: Myeloblastenleukämie wird durch die Autopsie bestätigt. Histologisch zeigten sich in Leber, Nieren, Dura, Schilddrüse und Herzbeutel diffuse geschwulstartige Myeloblastenwucherungen. In den Hautschnitten war besonders auffallend die Lagerung der Myeloblastennester um die Kapillaren und kleinsten Gefäße herum. Die Oxydasereaktion dieser Myeloblastenherde fiel negativ aus im Gegensatz zu den Myeloblastenneubildungen in Milz und Knochenmark. Auf Grund dieser Differenz nimmt Herxheimer eine örtlich selbständige und auch zeitlich unabhängige Entstehung der Zellneubildungen voneinander an.

Slauck und Uhles: 39jähr. Frau, blaß, reduz. E. Z. Bohnengroße Halsdrüsen, Milz- und Lebervergrößerungen.

Blut: Hb. 80%, rote Bl. 3 700 000, L. 128 000, Neutr. 62,8%, Myeloz. 27,8%, Ly. 4,5%, Mastzellen 2,9%, Uebgf. 0,9%, Eos. 0,9%, Stammzellen 0,2%. Bei Wiederaufnahme im Gesicht und am Sternum disseminierte Hauttumoren, haselnußgroß, rötlichblau, druckschmerzhaft, die sich rasch vergrößerten. Schleimhäute o. B. Retinitis leucaemica, Venenthrombose. Blutbild: Hb. 25%, rote Bl. 1 250 000, L. 1400. Anisozytose, Poikilozytose, Megalozyten, Normobl. Ante exitum: Hb. 8%, Neutr. 74%, Myeloz. 10%, Mbl. 3%, Ly. 5%, Mastzellen 2%, Uebgf. 6%. Obduktion: Multiple Infiltrate der Haut und Nieren, Milztumor, bds. Pyothorax. Histologisch: Subkutis durchsetzt von dichten gedrängten Zellen mit rundem bläschenförmigem Kern, der bedeutend größer als ein Lymphozytenkern ist und sich in seinem Aufbau scharf von ihm unterscheidet. Oxydasereaktion negativ. Zahlreiche Kernteilungsfiguren. In Leber, Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark myeloische Wucherungen. Die Verfasser nehmen eine myeloische Leukämie und unabhängig davon eine diffuse Rundzellensarkomatose der Haut an. Wahrscheinlich sind aber auch die Hautwucherungen als myeloische aufzufassen.

Ein Fall, der als „echte Monozytenleukämie" streng genommen nicht hierher gehört, seiner spezifischen Hautveränderungen wegen aber auch an dieser Stelle von Interesse sein dürfte, ist der von Reschad und Schilling: Patient von auffallend wachsartiger Hautfarbe. Am Körper, spez. Oberschenkel und Brustseiten stecknadelkopf- bis erbsengroße Hautblutungen, die zum Teil papulös erhaben sind. Zahnfleisch ulzeriert, leicht blutend. Blutstatus: rote Bl. 2 200000, L. 17 000, Myeloz. 0,2%, jgdl. 2,4%, stabk. 2,2%, segmentk. 10,6%, Ly 12,0%, echte Monozyten 71,8%. Sektionsbefund: Hochgradige Anaemie, starke Milzschwellung, Perisplenitis, Siderosis hepatis. Histologisch: Hautinfiltrate aus großen, einkernigen Zellen mit teilweise polymorphen Kernen im Anschluß an die Gefäße. Im Knochenmark beginnende Umbildung zum myeloischen Gewebe. In den Gefäßen hauptsächlich Monozyten. (Oxydasereaktion — !) Herdweise myeloische Metaplasie in Milz und Leber. Ubiquitäre selbständige

auf die Blutzirkulation lokalisierte Wucherung von großen Einkernigen, teilweise von infiltrativem Charakter.

In folgendem sei nun über einen Fall von myeloischer Leukämie der Haut berichtet, den ich auf der dermatologischen Abteilung des Potsdamer Städt. Krankenhauses zu beobachten Gelegenheit hatte und zu dessen ausführlicher Bearbeitung Herr Dr. Ueberschär, leitender Arzt der Abtl., liebenswürdigerweise mir die Anregung gegeben hat. Dieser Fall ist identisch mit dem am 14. I. 26 von Ueberschär unter der Diagnose „subakute Myeloblastenleukämie" in der Berliner Dermatolog. Gesellschaft demonstrierten Fall. Geringe Abweichungen besonders in der Auswertung des hämatolog. Befundes sind auf Rechnung der damals noch nicht abgeschlossenen Untersuchung zu setzen.

Anamnese:

Der 73jähr. Patient hat bis Juni 1925 seinen Beruf als Sprengwagenführer ausgeübt. Er stammt aus gesunder Familie. Vater und 3 Geschwister sind sehr alt geworden. Mutter mit 40 Jahren an Apoplexie gestorben. Außer einer Gonorrhoe im Jahre 1870 und einer doppelseitigen Lungenentzündung 1876 hat er keine Krankheiten durchgemacht. 1907 Unfall durch Sturz vom Wagen. Seitdem Verhärtung unter der Haut des rechten Oberschenkels.

Seit ½ Jahr fühlte er sich nicht mehr ganz wohl. Im Juni 25 habe er zum erstenmal das Auftreten von Flecken am Körper bemerkt, die ihm jedoch keinerlei Beschwerden, weder Juckreiz noch Schmerzen verursacht und sich im Laufe der nächsten Monate z. T. auch wieder zurückgebildet hätten. Ganz allmählich seien die Drüsen der Leistengegend angeschwollen. Seit Dezember mehrmals Schwindelanfälle und zunehmende Mattigkeit. Patient suchte aber erst Anfang Januar 26, als hochgradige Atembeschwerden hinzukamen, den Arzt auf und wurde wegen Verdacht auf Lues am 9. I. 26 der dermatologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Potsdam überwiesen.

Befund:

Greisenhafter, ziemlich kachektischer Patient. Die all-

gemeine Decke, von fahlgrauer Farbe und schlaffem Turgor, läßt auffallende Veränderungen erkennen, deren Sitz vor allem der Stamm und die angrenzenden Drittel der Oberarme und Oberschenkel sowie die fast völlig haarlose Schädeldecke ist. Die Hautveränderungen sind am Rumpf einigermaßen symmetrisch, zum Teil streifenförmig angeordnet und besonders über die Brustwarzengegend, obere Bauchpartie, Leistengegend und Rücken ausgebreitet. Sie bestehen aus einem papulösen, z. T. auch roseolaartigen Exanthem von gelblich-braun-rotem bis bräunlich-lividem Farbenton. Die meist kutan gelegenen flachen Knötchen sind hirsekorn- bis etwa 10-Pf.-Stück-groß, rundlich bis ovalär, von wenig scharfer Begrenzung. Die Oberfläche ist glatt. Bei Glasdruck ist eine diffuse graue Einlagerung erkennbar. Stellenweise zeigen die Knötchen eine ausgesprochen hämorrhagische Beschaffenheit. Die Effloreszenzen sind alle auf der Unterlage verschieblich, von weicher, elastischer Konsistenz, schmerzlos. An verschiedenen Stellen fanden sich einige etwas umfangreichere Knoten, so unter der linken Brustwarze ein etwa 3-M.-Stück großes und auf dem rechten Scheitelbein ein ca. 5-M.-Stück großes, auf der knöchernen Unterlage verschiebliches flaches Infiltrat in fleckiger, ausgesprochen hämorrhagischer Umgebung.

Drüsen: Die Leistendrüsen sind bds. zu pflaumen- bis über hühnereigroßen, schmerzlosen, derben Knoten gewuchert, die teils noch gut voneinander tastbar, teils miteinander verbacken sind. In gleicher Weise, aber etwas geringer sind alle übrigen tastbaren Lymphdrüsen, die Axillar-, die Submaxillar-, die Cubital- und die seitlichen Halsdrüsen verändert.

Am rechten Naseneingang weist das Septum ein in das rechte Vestibulum hineinreichendes, gelblich-bräunliches Infiltrat auf. An der Unterlippe rechts neben der Mittellinie im Lippenrot einige kleinere hämorrhagische Flecke, Unterlage leicht infiltriert. Nasenatmung erscheint stark behindert, Atmung erfolgt durch den Mund.

Mundhöhle: Zunge feucht, nicht belegt. Gebiß sehr

lückenhaft. Am linken weichen Gaumen ein bohnengroßer von intakter Schleimhaut überzogener hämorrhagischer Fleck. Tonsillen klein, ohne nachweisbare Veränderungen.

Thorax: gut gewölbt.

Pulmones: Grenzen schlecht verschieblich. Ueber beiden Spitzen, rechts mehr als links, Schallverkürzung und verschärftes Atmen. Reichlich bronchitische Geräusche über beiden Lungen.

Cor: Grenzen nicht verbreitert. Töne rein und leise. Aktion regelmäßig.

Abdomen: weich. Untere Lebergrenze ca. 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar. Die Milz läßt weder palpatorisch noch perkutorisch eine Vergrößerung erkennen.

Nervensystem: Pupillen eng, reagieren prompt. Reflexe o. B.

Extremitäten: An der Lateralseite des rechten Oberschenkels ist unter der Haut eine ca. 15 cm lange und 4 cm breite, knochenharte Einlagerung palpabel. Haut darüber beweglich.

Verlauf:

11. I.: Körpertemperatur, die am Aufnahmetage 38° betrug, zur Norm abgesunken. Die Atembeschwerden bei Bettruhe geringer.

Urin: Albumen Spur. Im Sediment vereinzelte Leukozyten.

Blutstatus: Rote Bl. 3 100 000, Hb. 70% Färbeindex 1,1, L. 44 000.

Differentialzählung: Bas. 0%, Eos. 0,5%, Myeloz. 2,5%, Jgdl. 10,5%, stabk. 12,5%, segmentk. 19,5%, Ly. 20%, Monoz. 0,5%.

Außerdem fanden sich 34,5% Zellen, die zunächst als „Pathologische" notiert wurden und, wie gleich vorweggenommen werden soll, größtenteils eine positive Oxydasereaktion zeigten. Ihre nähere Beschreibung und Differenzierung wird weiter unten erfolgen.

14. I.: Patient klagt über starken Hustenreiz, fühlt sich sonst wohl.

In Lokalanaesthesie wird aus der Rückenhaut ein ca. 6 cm langes, ovaläres Hautstück mit 2 Infiltraten exzidiert.

15. I.: In der Umgebung des Infiltrats am Naseneingang sind an Septum, Nasenspitze und -flügel mehrere stecknadelkopf- bis hirsekorngroße hämorrhagische Flecke von gelblich-braunroter Farbe aufgetreten.

16. I.: Das Lippenrot weist heute auch im Bereiche der Mundwinkel und der Oberlippe mehrere hirsekorngroße Hämorrhagien auf. Die älteren an der Unterlippe sind unter Bildung einer kleinen Kruste eingetrocknet. Die Effloreszenzen am Körper bestehen in unveränderter Stärke und Ausbreitung.

17. I.: Thoraxdurchleuchtung: Beide Hili vergrößert und verdichtet, Strangbildung zum Diaphragma. Beide Spitzen in mäßigem Grade fleckig verschattet. Herz mitralkonfiguriert. Kein Anhaltspunkt für raumbeengende Prozesse im Mediastinum.

Pirquet schwach positiv. Wa. R. negativ.

18. I.: Augenspiegelbefund: Mehrere circumscripte retinitische Herde bds. Eine kleine Hämorrhagie neben der linken Papille.

20. I.: Patient fühlt sich bis auf wechselnd starke Atembeschwerden wohl. Hustenreiz nachts noch sehr quälend. Patient ist stundenweise außer Bett. Exzisionswunde am Rücken p. p. geheilt.

23. I.: Patient klagt über zunehmende Mattigkeit und allgemeines Schwächegefühl. Appetit schlecht.

24. I.: Knochenmarkspunktion des Sternum (Prof. Rosenbach): In Lokalanaesthesie 5 cm langer Längsschnitt in der Medianlinie über der unteren Hälfte des Sternums. Spaltung des Periost. Trepanation der Corticalis und Exstirpation eines bohnengroßen Stückes Knochenmark. Drainage. Wundnaht.

Abends Temperaturanstieg auf 37^{6}.

25. I.: Patient fühlt sich schwach. Atmung mühsam. Ueber beiden Unterlappen reichlich Rg.'s. Temperatur abends 38^{8}.

Puls 90, etwas unregelmäßig.

26. I.: Unter zunehmender Somnolenz und rapidem Verfall der Körperkräfte, Trachealrasseln und kleinem unregelmäßigem Puls erfolgt nachmittags gegen 3 Uhr der Exitus letalis.

Hämatologischer Befund: Tabelle I.

	Hb.	Rote Blut-körperchen	Weiße Blut-körperchen	Bas.	Eos.	Myelotische Agranulo-zyten	Myelozyten	Jgdl.	Stabk.	Segmentk.	Ly.	Mono.	Normo-blasten auf 100 weiße	
11. I.	70%	3090000	44000	—	0,5	34,5	2,5	10,5	12,5	19,5	20,0	—	4	Färbeindex 1,1
12. I.	—	—	—	—	0,5	39,5	3,5	4,0	6,5	16,5	28,0	0,5	4,5	—
14. I.	—	—	—	—	—	46,5	1,0	4,0	9,0	15,0	24,5	—	3,5	Viele Promyelozyten und Atypische
15. 1	—	—	38100	—	—	45,5	3,0	4,0	9,0	13,5	25,0	—	9,5	1 Megaloblast
16. I.	—	—	52000	—	—	44,0	2,0	10,0	4,0	16,5	23,5	—	6,5	Ger. Anisozytose, 25% Promyeloz. Viele Atypische
18. I.	—	—	42700	0,5	—	45,5	7,5	10,0	9,5	10,5	16,5	—	21	doppelkernige und kleeblattkernige Normoblasten
20. I.	—	—	—	—	—	49,5	3,5	8,5	9,5	10,5	18,5	—	6	viele Mikromyelo-blasten, Anisozytose, Polychromasie.
22. I.	—	—	—	—	—	54,5	8,0	9,5	9,0	7,0	12,0	—	12	
25. I.	45%	1600000	27900	—	—	38,0	0,5	7,5	16,5	20,0	17,5	—	8,5	
26. I.	35%	—	—	—	—	30,5	1,5	8,5	22,5	18,5	18,0	0,5	4	

Die im Hämogramm des ersten Tages als „Pathologische“ bezeichneten weißen Blutkörperchen lassen sich in 3 Untergruppen einordnen, die allerdings fließende Uebergänge ineinander zeigen. Als gemeinsames Charakteristikum haben sie typisch myelozytäre Kerne und mehr oder weniger stark basophiles Protoplasma. Sie gaben (in den Blutausstrichen der ersten Tage) zu 75% eine stark positive Oxydasereaktion, bei den übrigen schwach bis angedeutet. Bereits nach diesen Kennzeichen können sie als agranulozytäre unreife myeloische Elemente definiert werden. Die beiden ersten Gruppen haben einen locker strukturierten, fein, aber unscharf gefelderten Kern von runder, ovaler bis plump dreieckig verzogener Form. Er ist absolut und meist auch relativ groß, zeigt fast regelmäßig 1—2 deutliche Nukleolen.

Das blaßblaue, wabig-netzartig gezeichnete Plasma ist bei der einen Gruppe mit azurphilen Progranulationen erfüllt. Wir bezeichnen sie deshalb als „eigentliche“ Promyelozyten (Schilling). Sie machten im Hämogramm der ersten Tage fast 30% der „patholog. Zellen“ aus, nahmen aber dann an Zahl rasch ab und traten in den letzten Krankheitstagen nur noch ganz vereinzelt auf.

Die zweite Gruppe stellt mit ihrem vorher charakterisierten Kern, dem basophilen, wabigen Plasma, das keine Progranulationen, dagegen häufig Archoplasmalücken enthält, den typischen Myeloblasten (Nägeli) dar, die „lymphoide“ Stammzelle der Granulozyten. In den letzten Blutausstrichen herrschten solche mit ganz schmalem Plasmasaum vor: Mikromyeloblasten.

Die dritte der Untergruppen zeigt das unreife Protoplasma der Myeloblasten, dagegen ganz unregelmäßig gestaltete Kerne, deren Struktur teils locker unreif, teils ausgereift, myelozytär ist. Ihre Kernform ist breit, wurstförmig bis bizarr gelappt. Sie werden am besten als atypische Myeloblasten bezeichnet und stellen das Hauptkontingent der pathologischen Zellen in den Blutausstrichen der letzten Tage.

Aus der Tabelle ist die starke Beteiligung des roten Blutbildes zu ersehen, die vor allem in dem Auftreten von Nor-

moblasten (z. T. mit Doppelkernen und Kleeblatt-Kernformen), sowie der Anisozytose und Polychromasie zum Ausdruck kommt. Ganz vereinzelt wurden auch Megaloblasten und Megalozyten beobachtet, sodaß man unter Berücksichtigung von Hämoglobinwert und Färbeindex, der zu Beginn 1,1 war, von perniziös-anaemischem Einschlag sprechen kann („Leukanaemie").

Sektionsbefund:

Männliche Leiche. Muskulatur und Fettpolster reduziert. Blaurote Totenflecke in den abhängigen Teilen. Totenstarre gelöst. Hautfarbe fahlgrau. An Brust, Bauch und Rücken, in geringer Ausdehnung auch an den proximalen Partien der Oberarme und Oberschenkel blaßrotes fleckförmiges Exanthem. Die einzelnen Effloreszenzen überragen zum Teil das Niveau der Haut in geringem Grade und imponieren bei Betastung als intrakutane Knoten. Auf der fast haarlosen Schädeldecke ein ähnlicher fast 5-M.-Stück-großer Fleck, von strahlenförmigen Hämorrhagien umgeben.

Ueber der unteren Hälfte des Sternum, in der Medianlinie, offene Operationswunde, von der Knochenmarkspunktion herrührend.

Brusthöhle: Beide Lungen zeigen zahlreiche derbe strangartige pleuritische Adhaesionen, bes. an den Spitzen, aber auch zum Diaphragma. Die Lungenspitzen selbst von knorpeliger Konsistenz, zeigen auf dem Durchschnitt mehrere alte bindegewebig vernarbte knotige Herde. Im rechten Unterlappen ein kleiner pneumonischer Herd. In den übrigen Partien Lunge lufthaltig. Ausgedehnte subpleurale Hämorrhagien der Pleura costalis beiderseits. In beiden Pleurahöhlen je ca. 500 ccm blutig seröser Flüssigkeit. Hilusdrüsen, bes. Lymphdrüsen an der Bifurkation bis kleinwalnußgroß, anthrakotisch, von weicher Konsistenz. Auf dem Durchschnitt streifenförmige Hämorrhagien. Das Herz entspricht der Faustgröße. Myocard dunkelbraun, Endocard glatt und spiegelnd. Sämtliche Klappen zeigen geringfügige Verhärtungen und Kalkeinlagerungen. Ziemlich starke Sklerose der Aorta ascendens.

Bauchhöhle: Die Milz ist mäßig vergrößert (Maße: 15:10:8). Die verdickte Kapsel hat mehrere Millimeter starke, zuckergußartige Auflagerungen. Das Organ selbst hat derbe Konsistenz, stumpfen Rand. Auf der Schnittfläche fällt die stellenweise bis 1 cm unter die Oberfläche reichende, von der Kapsel ausgehende Bindegewebswucherung auf. Schnittfläche im übrigen hellrot, feucht, fein granuliert. Follikel nicht erkennkar.

Leber: nicht wesentlich vergrößert (Maße: 28:20:8), von derber Konsistenz. Oberfläche glatt und glänzend, bis auf vereinzelte diaphragmatische Adhaesionen von geringer Ausdehnung. Schnittfläche glatt, gelbrot, von mittlerem Blutgehalt und deutlicher Läppchenzeichnung.

Nieren: Kapsel glatt, glänzend, dünn, läßt sich gut abziehen. Schnittfläche blaßrot, deutliche Mark-, und Rindenzeichnung. Nierenbeckenschleimhaut glatt und spiegelnd. Nebennieren klein. Die Darmserosa ist überall spiegelnd und weist nirgends Hämorrhagien auf, Magen- und Darmschleimhaut ebenso Pankreas und Gallenblase o. B. Prostata nicht vergrößert. Blase: hypertrophische Trabekel, Schleimhaut glatt, keine Hämorrhagien.

Halsorgane: Trachealschleimhaut an der Bifurkationsstelle hyperämisch. Oesephagusschleimhaut glatt und blaß. Halslymphdrüsen bohnengroß, auf dem Durchschnitt graurötlich mit hämorrhagischer Streifung. Tonsillen klein, atrophisch.

Knochenmark (Femur): derb und dunkelrot, an einigen Stellen von gallertig-himbeerartiger Beschaffenheit. Fettmark völlig geschwunden.

Von einer Oeffnung der Schädelhöhle wurde abgesehen.

Histologie der Hauttumoren.

Das intra vitam exzidierte Hautstück der Rückenhaut, das zwei der beschriebenen Knoten enthielt, wurde in Helly-Lösung fixiert, in Paraffin eingebettet und nach den gebräuchlichen Methoden zur Darstellung der Kerne, des kollagenen und elastischen Bindegewebes, der Plasmazellen und

Zellgranula (Hämatoxylin, Eosin, v. Gieson, Weigert, Unna-Pappenheim, Giemsa) gefärbt.

Lupenvergrößerung: Die Epidermis, stratum corneum und Stachelzellenschicht, ist schmal. Die Papillen über den Stellen des stärksten Infiltrats abgeflacht, sonst aber wohl ausgebildet. Das Infiltrat selbst stellt eine zellenreiche Neubildung dar, die ausschließlich in der Kutis propria und Subkutis liegt. Sie erstreckt sich bis dicht an die Epidermis, läßt aber immer noch einen deutlich erkennbaren schmalen Saum etwa von Epidermisdicke frei. Nur an einer Stelle erreicht sie die Basalzellenschicht. Nach unten erstreckt sie sich bis in die Subkutis und bis an das subkutane Fettgewebe. Im übrigen ist die Begrenzung unscharf, und das Infiltrat löst sich nach den Seiten in einzelne in die Kutis eingestreute, offenbar perivaskulär angeordnete Zellhaufen und -stränge auf.

Bei stärkerer Vergrößerung sind zunächst um Haarbalgfollikel, Talg- und Schweißdrüsen herum lokalisiert kompakte Zellwucherungen zu erkennen, die keil- oder breit zapfenförmig die Kutis in ihrer ganzen Dicke senkrecht durchsetzen. Aehnliche kleinere, aber sehr dichte Zellhaufen finden sich vereinzelt um Fettträubchen der Subkutis gruppiert oder scharf begrenzt zwischen auseinander gedrängten subkutanen Bindegewebszügen. Einzelne kleine, im Schnitt rundlich bis ovaläre, scharf umgrenzte isolierte Zellnester liegen an verschiedenen Stellen im Papillarkörper.

Mit starken Trockensystemen, besser aber mit Oelimmersion kann man in dem bei schwacher Vergrößerung ziemlich einförmigen Infiltrat mehrere Zelltypen unterscheiden. Die überwiegende Menge besteht aus Zellen, deren Plasma auch mit Granulaschnittfärbungen nach Giemsa nicht deutlich zu erkennen ist. Ihre Kerne sind groß, blaß, von runder bis ovaler Form und unterscheiden sich in ihrer Struktur deutlich von Lymphozytenkernen. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß es sich um gewucherte, ganz unreife myeloische Elemente, also Makro- und Mikromyeloblasten handelt. In viel geringerer Anzahl finden sich Phago-

zyten, ganz vereinzelt kernhaltige rote Blutkörperchen und segmentkernige Leukozyten; Plasma- und Mastzellen sind in den infiltrierten Partien selbst nur vereinzelt, im Bindegewebe der Umgebung dagegen in ziemlich reichlicher Anzahl nachweisbar.

Das elastische Gewebe ist im Inneren der dicht infiltrierten Stellen fast völlig zerstört und nur an einzelnen Stellen noch in ganz feinen Faserzügen erhalten. Am Rande dieser Infiltrate ist es jedoch deutlich nachzuweisen. Es erscheint auseinandergedrängt und rarefiziert, läßt aber deutlich grobe und zarte Fasern erkennen. Zwischen den diffuser wuchernden Zellsträngen ist es gut entwickelt, besteht allerdings zur Hauptsache aus groben, dicken Fasern, während die zarten fast völlig fehlen.

Bemerkenswert sind noch Hämorrhagien, die sich an mehreren Stellen im subkutanen Fettgewebe vorfinden, und zwar vorzugsweise in nächster Nähe von dort lokalisierten Infiltratzellhaufen.

Knochenmark:

Die Schnitte sind fast gleichmäßig durchsetzt von Zellen mit großem, blassem blasigem Kern, der randständige Chromatinfragmente enthält und meist kreisrund, vereinzelt auch oval und leicht eingebuchtet ist; ferner von roten Blutkörperchen, unter denen sich zahlreiche kernhaltige befinden. Es finden sich weniger zahlreich Myelozyten, segmentkernige Leukozyten, Eosinophile und Knochenmarksriesenzellen.

Während die aus dem Sternum intra vitam exzidierten Knochenmarkspartikel diesen Befund mit dem Obduktionsmaterial aus dem Femurmark gemeinsam haben, zeigen sich in letzterem zahlreiche schlauchartige (Kapillaren?) und geschwulstähnliche Wucherungen, deren Zellen den zuerst beschriebenen ähneln, aber dichter gedrängt stehen und intensivere Kernfärbung erkennen lassen.

Knochenmarkstupfpräparat. Punktionsmaterial: hauptsächlich Makro- und Mikromyeloblasten, vereinzelt Myelozyten und Polynucleäre, Neutrophile sowie Eosinophile. Ziemlich viel Normoblasten, vereinzelte undifferenzierte

jugendliche Vorstufen (Erythroblasten) mit intensiv basophilem dunkelblauem Plasma.

Sektionsmaterial: ergibt im wesentlichen das gleiche Bild, Mikromyeloblasten vorherrschend.

Milz:

Struktur vollkommen verwischt. Follikel sind auseinandergesprengt und kaum noch als solche zu erkennen. Die Pulpa ist von den im Knochenmarkspräparat beschriebenen großkernigen Zellen dicht durchsetzt. Starke Entwicklung des Trabekelbindegewebes.

Leber:

Die Leberbälkchen erscheinen auseinandergedrängt, die Kapillaren mit großkernigen Zellen erfüllt. Ferner finden sich besonders in der Nähe der Kapsel zwischen den einzelnen Leberläppchen Zellinfiltrate der gleichen Zusammensetzung.

Lymphdrüse:

Das Drüsenparenchym weist einzelne Hämorrhagien auf, ist in seiner Struktur verwischt. Die Randsinus sind von großen einkernigen Zellen erfüllt, die positive Oxydasereaktion geben. Auch sonst liegen im Gewebe teils in Nestern, teils zu kleinen Strängen angeordnete oxydase-positive Zellen verstreut.

Lymphdrüsentupfpräparat: Neben zahlreichen kleinen Lymphozyten Makro- und Mikromyeloblasten.

Leider konnte die Oxydasereaktion an Gewebsschnitten, die nach Schlenner mit unverdünntem α-Naphthol und Dimethylparaphenylendiamin aa und Gegenfärbung mit Neutralrot ausgeführt wurde, nur an Lymphdrüsenpräparaten angestellt werden, da von den übrigen Organen kein formolfixiertes Material mehr vorhanden war. Doch geht aus den Tupfpräparaten, die sowohl aus frisch exzidiertem als auch bei der Sektion gewonnenem Knochenmark hergestellt wurden, die einwandfreie Uebereinstimmung der fraglichen Zellen mit den myeloischen Elementen des Blutes hervor.

Es bleibt noch zu erwähnen, daß sowohl mit frischem, von der Sternumpunktion herrührendem Knochenmarks-

material als auch mit unmittelbar post mortem exzidierten Lymphdrüsenpartikeln Tierversuche angestellt wurden. (Subkutane und intraperitoneale Impfung von Meerschweinchen). Doch konnten irgendwelche Resultate dabei nicht erzielt werden.

Epikrise:

Es handelt sich demnach um einen Patienten im fortgeschrittenen Alter, der, nachdem er sein 73. Lebensjahr in relativer Rüstigkeit erreicht hat, ohne bemerkbare äußere Ursache seit einigen Monaten eine Abnahme seiner Körperkräfte verspürte. An dem Hautausschlag, der während dieser Zeit auftrat, ist erwähnenswert, daß er vollkommen ohne Juckreiz und ohne Schmerzempfindlichkeit blieb. Bei der teilweisen spontanen Rückbildung der Flecke, die der Patient angab, hat es sich möglicherweise um die Rückbildung von Hämorrhagien gehandelt, die z. T. ja auch noch um die einzelnen Effloreszenzen herum vorhanden waren, als der Patient im Januar 26 mit hochgradigen Atembeschwerden in das Krankenhaus aufgenommen wurde.

Differentialdiagnostisch kam wegen der fahlen Hautfarbe, der zahlreichen Hämorrhagien und der Lymphdrüsenschwellungen eigentlich nur eine Erkrankung des lymphatisch-hämatopoetischen Systems in Betracht. Gegen Lues sprach trotz entfernter Aehnlichkeit des Exanthems mit einem makulo-papulösen Syphilid die allgemeine hochgradige Drüsenschwellung und die ganz uncharakteristische Ausbreitung. In Betracht kam jedoch neben einer multiplen Sarkombildung der Haut, die ohne histologische Untersuchung von vornherein nicht auszuschließen war, eine Lymphogranulomatose. Auch hierbei sind tumorartige Hauterscheinungen beschrieben worden. Die bestehende Asphyxie konnte raumbeengende Prozesse im Mediastinum vermuten lassen, die bei Lymphogranulomatose nicht selten vorhanden sind. Es fehlte jedoch die für dieses Krankheitsbild typische Fieberbewegung. Ebenso ergab der Röntgenbefund keinen Anhaltspunkt. Gegen eine Mycosis fungoides im Stadium der flachen Infiltrate sprach das Fehlen eines ekzematösen Vorstadiums

mit seiner universellen Dermatitis und seinem ausgesprochen heftigen Juckreiz. So blieb schließlich allein noch die Diagnose einer leukämischen Erkrankung des lymphatisch-hämatopoetischen Systems mit starker Beteiligung der Haut. Ungewöhnlich für eine Hautleukämie lymphatischer Art und trotz der allgemeinen Lymphdrüsenschwellungen gegen sie sprechend war die Lokalisation der Hauterscheinungen ausschließlich am Rumpf und den anschließenden Teilen der Extremitäten. Sind doch die lymphämischen Hautveränderungen ausgesprochene Akroläsionen, Veränderungen der vorspringenden Körperteile. In der Mehrzahl der Fälle ist der Sitz dieser Hauttumoren das Gesicht, Nase, Stirn, Augenbrauengegend. Die zahlreichen Hämorrhagien, die im weiteren Verlauf auch auftretenden Schleimhautblutungen der Nase und Lippen und die ungewöhnliche Lokalisation der Hautinfiltrate ließen daher trotz der außerordentlichen Seltenheit eine spezifische Erkrankung der Haut als Begleiterscheinung einer myeloischen Leukämie vermuten. Das Fehlen eines Milztumors sprach bei der relativen Akuität des Prozesses nicht dagegen.

Ausschlagebend war letzten Endes der Blutbefund, der am Aufnahmetag bei einer Leukozytose von 44 000, einer starken Veränderung in der qualitativen Zusammensetzung der weißen Blutzellen im Sinne einer hochgradigen Linksverschiebung der Neutrophilen, mit dem gehäuften Auftreten von pathologischen und atypischen Zellen, die nach Morphologie und Ausfall der Oxydasereaktion als Promyelozyten und Myeloblasten, also als unreife myeloische Elemente anzusehen waren, eindeutig die Diagnose einer myeloischen Leukämie sicherte.

Der weitere Krankheitsverlauf war charakterisiert durch das Auftreten von multiplen kleinen Hämorrhagien an der Oberlippe, Mundwinkeln und Nasenschleimhaut bei Konstantbleiben der übrigen Hautveränderungen und durch die schnell zunehmende Schädigung der Erythropoese (Abnahme des Hb., Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen). Bemerkenswert ist die erstaunliche vorübergehende Besserung des

Allgemeinzustandes, die wohl weniger auf die erst gerade begonnene AS-Therapie als auf die Bettruhe und gute allgemeine Pflege zurückzuführen ist. Nach 10 Tagen relativen Wohlbefindens erfolgt allerdings dann in wenigen Tagen eine rapide Abnahme der Körperkräfte und unter Erscheinungen der Hypostase und Herzinsuffizienz der Exitus letalis.

Die Veränderungen im hämatologischen Befund während dieser Zeit der klinischen „Besserung" entsprachen jedoch völlig der natürlich von vornherein infausten Prognose.

Erst immer stärkeres Ansteigen der Myeloblasten und atypischen Zellen, massenhaftes Auftreten von kernhaltigen Roten: überstürzte Neubildung. Dann rapides Absinken der Gesamtzahl, der „Pathologischen", der Normoblasten und des Hb. Gehaltes: Versagen der hämatopoetischen Funktion (s. Tabelle 2).

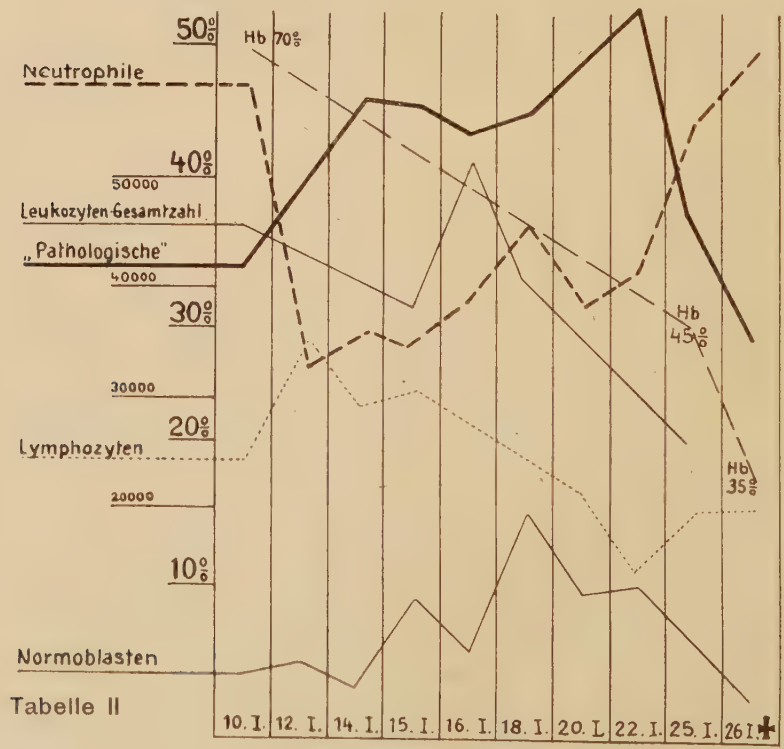

Tabelle II

Mit Hinsicht auf den schleichenden Beginn und den gegen Ende äußerst schnellen Verlauf und mit Berücksichtigung der Tatsache, daß in den Blutausstrichen der ersten Tage relativ viel Promyelozyten gefunden wurden, die dann allerdings gegenüber den Myeloblasten und Mikromyeloblasten zurücktraten, kann der vorliegende Fall als eine subakute Promyelozytenleukämie bezeichnet werden.

Dem entsprach auch der makroskopische und mikroskopische Organbefund. Aehnlich den meisten bisher histologisch untersuchten Hautveränderungen bei myeloischer Leukämie fand sich auch hier die dichteste Infiltration um die gefäßreichen Stellen herum: Talgdrüsen, Haarbälge, Schweißdrüsen, Stratum papillare. Bemerkenswert sind die Reste von Hämorrhagien in der Nähe von kompakten Zellhaufen und das diffus infiltrierende Wachstum in die Umgebung. Dies letztere berechtigt fast, von einer sarkomatösen Ausbreitung zu sprechen. Es würde sich somit, auch im Hinblick auf die geschwulstartigen Wucherungen des Knochenmarks unser Fall als ein Uebergang zur Myelosarkomatose Sternbergs ergeben, die nach seiner Terminologie das Gegenstück zu der den lymphatischen Systemerkrankungen zugehörenden Leukosarkomatose darstellt.

Kurz mag noch auf die Histogenese der myeloischen Leukämie, insbesondere der myeloischen Wucherungen eingegangen werden.

Es stehen sich hier zwei Anschauungen gegenüber. Einmal die Kolonisationstheorie (Ehrlich, Helly), deren Vertreter annehmen, daß myeloische Wucherungen durch Ausschwemmung von myeloischen Elementen aus dem Knochenmark und Einnisten in den betreffenden Organen erfolgen. Es würde dies einer Metastasenbildung maligner Geschwülste entsprechen. Dem gegenüber suchen andere Forscher, gestützt auf entwicklungsgeschichtliche Studien und auf die Tatsache des extramedullären Vorkommens von myeloischem Gewebe bei schweren Anaemien, Infektionskrankheiten etc., extramedulläre myeloische Gewebswucherungen durch autochthone Entstehung aus myelopotentem Gewebe zu er-

klären. Diese Theorie der myeloischen Metaplasie (Nägeli, Türk, Pappenheim, Sternberg, Hirschfeld), der sich die Mehrzahl der Forscher angeschlossen hat, kennzeichnet damit in konsequenter Weise analog der lymphatischen Leukämie die myeloische Leukämie als Systemerkrankung des gesamten myeloischen oder myelopotenten Gewebes.

In gleicher Weise könnte man sich allerdings im Sinne der Kolonisationstheorie auch vorstellen, daß dieselbe Noxe, die auf die Ursprungszellen myeloischen Gewebes im Knochenmark einwirkt, und dort zur Hyperplasie führt, auch noch auf „metastatisch" ausgeschwemmte myeloische Elemente ihren Einfluß im Sinne einer mehr oder weniger aggressiven Wachstumstendenz ausübt. Gegen die Kolonisationstheorie wird geltend gemacht, daß sich myeloische Wucherungen in den Wänden kleiner Gefäße, wie sie häufig beobachtet und als Beweis einer myeloischen Metaplasie angesehen werden, doch nur sehr gezwungen als Metastasen deuten ließen (Brack). Wenn man aber die Möglichkeit der Entstehung durch Hämorrhagien berücksichtigt, dürfte dieser Einwand nicht stichhaltig sein. Ueberhaupt spielt die Entstehung extramedullärer myeloischer Wucherungen durch Hämorrhagien vielleicht eine größere Rolle, als im allgemeinen angenommen wird. Bereits Schultze hat die Beobachtung gemacht, „daß, wo Blutungen zweifellos stattgefunden hatten, eigentümliche Blutgerinnsel kleinste Geschwülste darstellten, die aus der Proliferation der mit der Blutung ausgetretenen weißen Blutzellen entstanden waren" (zit. nach Paltauf). Hier sei auch eine Tatsache erwähnt, deren liebenswürdige Mitteilung ich Herrn Prof. Krückmann, Berlin, verdanke. Es finden sich nämlich ophthalmologisch bei myeloischen Leukämien die retinitischen Infiltrationen in der gleichen streifigen Anordnung, in der auch leukämische Hämorrhagien der Netzhaut vorzukommen pflegen, wiederum ein Hinweis auf die mögliche Genese dieser Infiltrate. Und es mag noch einmal darauf hingewiesen werden, daß auch in unserem Falle sowohl klinisch als auch histologisch die Ent-

stehung der myeloischen Wucherungen besonders der Haut aus Hämorrhagien in Erwägung gezogen werden muß. Wenn man weiterhin in Betracht zieht, daß die auf diese Weise ins Gewebe gelangten Zellen als ganz unreife Elemente eine erhöhte lokale Wachstumstendenz zeigen, so wäre damit auch die Tatsache einer beträchtlichen lokalen aggressiven Proliferation erklärt.

Es mögen hier noch die interessanten Versuche von Snijders Erwähnung finden, dem es gelang, bei Hühnern durch Ueberimpfung lebender Zellen leukämischer Lymphdrüsen serienweise wechselnd leukämische und aleukämische Krankheitsbilder sowie geschwulstähnliche Wucherungen mit und ohne Veränderungen des Blutbildes zu erzeugen.

Als Schlußfolgerung würde sich, auch mit Berücksichtigung dieser neueren Versuche über Hühnerleukämie und -leukosarkomatose von Snijders ergeben, daß fließende Uebergänge zwischen Leukämien, insbesondere von akuten und sarkomatösen Entartungen des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates bestehen, daß also, solange man keinen sicheren Anhaltspunkt für eine infektiöse Genese der akuten Leukämie besitzt, sämtliche hierher gehörigen Krankheitsbilder der akuten und chronischen Leukämie, der Leuko-, der Lympho-, der Myelosarkomatose und Chlorome nach Pappenheim unter einen Begriff zu fassen sind, nämlich den einer malignen Hyperplasie des lymphatisch-hämatopoetischen Parenchyms, die sowohl einfach hyperplastisch als lokal oder multipel aggressiv, sarkoid verlaufen kann.

Es ist mir ein aufrichtiges Bedürfnis, zum Abschluß dieser Arbeit Herrn Prof. Dr. V. Schilling für die Uebernahme des Referates und meinem sehr verehrten Lehrer Herrn Dr. Ueberschär meinen Dank abzustatten für die mir gütigst gewährte wissenschaftliche und praktische Einführung in das der Arbeit zugrunde liegende Gebiet.

Literaturverzeichnis.

Almkvist u. Arzt:	Two cases of skin manifestations in leukaemic affektions (Brit. journ. of Derm. and Syph. XXXVI, Nr. X).
Arndt:	Zur Kenntnis der leukämischen und aleukämischen Lymphadenose der Haut (Derm. Ztschr. 1911, Nr. 18, Erg.-H.).
Arndt:	Beiträge zur Kenntnis der Lymphogranulomatose der Haut (Virch. Arch. 1912, Bd. 209).
Aschoff:	Lehrbuch der Pathologie.
Bernhardt:	Über die Leukämie der Haut (Arch. für Derm. und Syph. 1914, CXX).
Brack:	Anatomische Studien über die leukopoetischen Systemerkrankungen (Virch. Arch. Bd. 248, H. 3, 1924).
Bruusgard:	Über Hauteruptionen bei myeloischer Leukämie (Arch. f. Derm. u. Syph. 1911).
Buschke u. Hirschfeld:	Leucosarkomatosis cutis, Fol. hämatol. XII, 1911).
v. Domarus:	Die Leukämien (aus Kraus-Brugsch: Spez. Pathologie u. Therapie, Bd. VIII).
Herz:	Die akute Leukämie (aus Kraus-Brugsch: Spez. Pathologie u. Therapie, Bd. VIII).
Herxheimer:	Über Myeloblastenleukämie mit geschwulstartigen Wucherungen (Virch. Arch. Bd. 254, 25)
Kaufmann:	Lehrbuch der Pathologie.
Ketron u. Gay:	Myeloid leukemica of the skin (Arch. of Derm. and Syph., Bd. 7, Nr. 2).
Kreibich:	Monozytenleukämie der Haut (XIV. Derm. Kongreß Dresden 1925).
Lehndorff:	Chlorome (aus Kraus-Brugsch: Spez. Path. und Ther. Bd. VIII).
Mariani:	Klinische u. Patholog.-anatomische Beiträge zum Studium der kutanen Leukämide.
Nägeli:	Lehrbuch der Blutkrankheiten.
Nägeli:	Aleukämische subakute kleinzellige Myeloblastenleukämie der Haut (VII. Kongr. der Schweizer Ges. f. Derm. u. Vener. 1923).

Nanta: Etude des lympho — et — des myelodermies. (Paris et Toulouse 1912.)

Paltauf: Leukosarkomatosen u. Myeloblastenleukämie (Wiener klin. Wchschr. 1912).

Pappenheim: Hämatologische Bestimmungstafeln.

Pinkus: Hautveränderungen bei Leukämien und Pseudoleukämien (aus Kraus-Brugsch, Bd. VIII).

Reschad-Schilling: Über eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen (M. m. W. 36, 1913).

Rolleston: The skin manifestations associated with leukemia (Brit. journ. of derm. and syph. Bd. 36. 1924).

Schilling: Das Blutbild und seine klinische Verwendung.

Schilling: Seltene akute Leukämieformen (Verhandl. des 37. Kongr. der dtsch. Ges. für innere Med., Wiesbadeu 1925).

Schlenner: Technik der Oxydase-Reaktion u. ihr Verhalten zu Monozyten (Dtsch. med. W., H. 1, 1921).

Slauck u. Uhles: Diffuse Rundzellensarkomatose der Haut bei leukämischer Myelose (Med. Klinik, Jg. 20, Nr. 35, 1924).

Saphier u. Seyderhelm: Myeloische Leukämie der Haut (M. m. W. 1920),

Snijders: Over en overentbare leukaemie bij Cavia's (Nederl. Tijdschr. v. Geneesk, 1926, II, Nr. 11).

Sternberg: Chloromyelosarkom (Ziegler's Beiträge, 1905).

Sternberg: Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates (Erg. d. allg. Pathol. v. Lubarsch-Ostertag, 1905).

Tenenbaum: Myeloidleukaemie of the skin (Arch. of derm. and syph. Bd. 10, 1924).

Ziegler: Granulierende Pseudoleukämien des lymphatischen Apparates (aus Kraus-Brugsch, Bd. VIII).

Zurhelle: Über Hauterscheinungen b. Erkrankungen d. myeloischen Systems (Derm. Zeitschr. Bd. 37, H. 1/2, 1922).

Lebenslauf.

Ich, Richard Herz, bin geboren am 10. XII. 1900 zu Aachen als Sohn des Kaufmanns Leopold Herz und seiner Gemahlin Zerline, geb. Salomon. Ich besuchte das Realgymnasium meiner Vaterstadt, legte im Sommer 1918 meine Notreifeprüfung ab, um bis Dezember 1918 in den Heeresdienst einzutreten. Anschließend begann ich mit dem Studium der Medizin in Bonn, bestand dort 1921 das ärztliche Vorexamen, um dann an den Kliniken zu München und Köln mein Studium weiterzuführen und es im Dezember 1923 in Tübingen mit dem Staatsexamen zu beenden. Mein praktisches Jahr legte ich an den städt. Krankenanstalten in Aachen und den Lungenheilstätten in Beelitz ab, kam 1925 als Volontärassistent auf die dermatologische Abteilung der städt. Krankenhäuser zu Potsdam und bin zurzeit als Assistenzarzt auf der inneren Abteilung desselben Krankenhauses tätig.